临床研究

结核重症监护室呼吸机相关性肺炎感染的危险因素分析

王 娟,李德宪,俞朝贤,黄 苏,梁燕琼
广州市胸科医院重症医学科,广东 广州 510095

摘要:目的 通过对结核ICU中的呼吸机相关性肺炎(VAP)患者的临床资料分析,对其VAP的高危因素及其特点进行探讨。**方法** 回顾性收集2014年1月~2015年6月本院重症监护病房(ICU)143名患者的临床资料,根据VAP的诊断标准把患者是否发生VAP分为两组,用多因素Logistic回归分析筛选结核ICU内出现VAP感染的危险因素。对两组患者的通气时间及住院时间进行对比分析。**结果** 比较肺结核与非结核患者两组间VAP发生率和死亡率差异有统计学意义;根据有无VAP感染分组,单因素分析结果显示患者在机械通气的时间、侵入性检查、肺结核、肺部结构改变、使用多种抗生素、糖尿病、气管切开、留置胃管、APACHEⅡ评分及昏迷与VAP的发生存在相关性,比较两组间存在显著性差异(P<0.05),而多因素Logistic回归分析显示:肺结核、机械通气时间、APACHEⅡ评分、侵入性操作、使用多种抗生素是VAP发生的独立危险因素(P<0.05)。VAP患者的机械通气时间和住院时间延长。**结论** 结核ICU内VAP的发生率和死亡率较高,其发生是多种因素的共同作用结果。肺结核、机械通气时间、APACHEⅡ评分>15分、侵入性操作、使用多种抗生素是结核ICU内患者感染VAP的独立危险因素。
关键词:结核;呼吸机相关性肺炎;感染;危险因素

Analysis of risk factors of ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit

WANG Juan, LI Dexian, YU Chaoxian, HUANG Su, LIANG Yanqiong
Department of Severe Tuberculosis, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective To explore the risk factors of ventilator-associated pneumonia (VAP) in patients admitted in an intensive care unit (ICU) for pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** The clinical data of 143 patients admitted in the ICU at our center between January, 2014 and June, 2015 were reviewed. The patients with VAP and those without VAP were analyzed for risk factors of VAP in the setting of an ICU for pulmonary TB and compared for the duration of ventilation and hospital stay. **Results** The patients with pulmonary TB showed a significantly higher incidence of VAP in the ICU than those without TB. Univariate analysis suggested that the occurrence of VAP was significantly correlated with the duration of mechanical ventilation, invasive examination, pulmonary tuberculosis, lung structure changes, use of multiple antibiotics, diabetes, tracheal incision, indwelling gastric tube, APACHE II score, and coma (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that pulmonary TB, duration of mechanical ventilation, APACHE II score, invasive operation, and use of multiple antibiotics were independent risk factors for VAP (P<0.05). The patients who developed VAP had a prolonged duration of mechanical ventilation and ICU stay (P<0.05). **Conclusion** Patients admitted in tuberculosis ICU are exposed to a high risk of VAP with a high mortality rate as the result of multiple interacting risk factors. Pulmonary TB, prolonged mechanical ventilation, an APACHE II score >15, invasive operation, and use of multiple antibiotics are all independent risk factors for VAP in tuberculosis ICU.
Key words: tuberculosis; ventilator-associated pneumonia; infection; risk factors

结核病是由结核分枝杆菌引起的长期严重危害人类健康的全球性公共卫生问题,我国是全球22个结核病高负担国家之一[1]。据报道我国结核病年发病约130万人位居全球第二[2]。在结核ICU病房中,结核分支杆菌的感染导致继发肺部感染和呼吸衰竭的概率明显增加[3],结核病合并VAP感染导致病情恶化,住院时间延长,住院费用增加,病死率增加。而以结核重症患者为主要收治对象的结核专科ICU里VAP感染的高危因素等方面的研究,尚未见相关报道。因此,探讨结核病患者最有效的干预措施预防和控制VAP,在临床中有重要意义。

近年来,VAP是ICU机械通气患者最为常见的感染疾病,病死率高达20%~70%[4-5]。因此,预防VAP成为当前ICU感染控制的热点问题[6-7],而且国外制定了相关的预控措施[8-9],但是否适用于结核病VAP感染的患者,目前尚未见文献报道。鉴于此,我们收集了广州某结核专科ICU2014年1月~2015年6月的VAP感染患者的临床资料进行分析,为结核病患者VAP感染的控制措施提供相关依据。

收稿日期:2015-12-21
基金项目:广东省科技计划项目(2013-137-116)
作者简介:王 娟,硕士,副主任医师,E-mail: restto99@163.com

1 对象和方法

1.1 收集对象

2014年1月~2015年6月入住某结核专科ICU的143名患者，纳入标准：(1)入住广州市胸科医院ICU且机械通气超过48 h的患者；(2)结合VAP的诊断标准，对考虑肺部已存在感染者，上机前和上机48 h后分别行痰培养，如病原菌不同，结合临床表现，纳入VAP病例。排除标准: 因肺部感染入院不足48 h即出现临床症状或体征加重的病例。VAP患者41例，非VAP患者102例；所有患者均告知并签署知情同意书。该方案由广州市胸科医院医院伦理委员会审核通过。所有患者根据病情均给予气管插管或气管切开术治疗。所有患者确诊VAP后进行血液、呼吸道分泌物及其他可能感染部位(引流液等)的微生物培养监测。收集的资料有：(1)密切观察患者生命体征变化(呼吸、脉搏、心率、血压)及意识状态。收集患者血气分析、下呼吸道分泌物细菌培养及药敏实验结果。收集患者的通气时间、住院时间以及死亡情况；(2) 所有入住ICU患者的一般资料，如年龄、性别、诊断、痰涂片或培养结核分枝杆菌情况、先前抗生素的使用、APACHE Ⅱ 评分、侵入性操作等；(3)临床表现、炎症指标(血WBC、PCT)、影像学情况等。

1.1.1 VAP诊断标准　中华医学会重症医学分会，2013年制定的呼吸机相关性肺炎预防、诊断和治疗指南作为诊断VAP的标准[10]。

1.1.2 肺结核　本研究中的肺结核患者是指按照肺结核诊断标准[11]诊断的确诊病例。

1.1.3 侵入性操作　包括发生在VAP检出之前的纤支镜检查、深静脉置管、气管插管或气管切开等操作。

1.1.4 肺部结构改变　本研究中特指与结核相关的支气管扩张或肺内空洞形成。

1.2 方法

运用回顾性研究方法，设计记录研究对象相关信息的调查表，记录表包括一般信息(年龄、性别等)、机械通气时间、侵入性操作、气管切开、留置胃管、是否昏迷、糖尿病、抗生素使用情况等，并根据APACHE Ⅱ 评分系统对患者的健康状况进行评分。

1.3 统计分析

采用统计软件SPSS 16.0对数据进行分析处理，计量资料根据是否为正态分布，以t检验或非参数统计方法检验比较组间差异；计数资料采用卡方检验比较组间差异。$P<0.05$为差异有统计学意义。首先对资料进行单因素分析，对于有显著差异的变量再对其进行多因素Logistic回归分析，用最大似然估计法求多元Logistic回归系数，再从回归系数求得比数比(OR)，$P<0.05$差异有统计学意义。

2 结果

2.1 呼吸机相关性肺炎发生率与死亡率

143例ICU患者中有41例患者发生呼吸机相关性肺炎，发生率为28.67%。有36例患者死亡，死亡率为25.17%。75例结核患者发生VAP有33例，发生率为44.00%；68例非结核患者发生VAP有8例，发生率为11.76%，两组间VAP感染的发病率差异具有统计学意义(χ^2=18.121，P<0.000)；结核患者发生VAP感染的死亡率为24.24%，结核患者没有VAP感染的死亡率为11.90%，两组间的死亡率差异有统计学意义(χ^2=4.392，P=0.036)。非肺结核患者发生VAP感染的死亡率为75.00%(表1)。

表1 机械通气患者发生人数与死亡人数的统计

Tab.1 Incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) and mortality in patients with mechanical ventilation

Patient	Number of people		Mortalith (n)	
	Tuberculosis	Non-tuberculosis	Tuberculosis	Non-tuberculosis
With VAP	33	8	8	6
Without VAP	42	60	5	17
Total	75	68	13	23
χ^2	18.121		4.392	
P	0.000		0.036	

2.2 单因素分析结果

两组患者在肺结核、机械通气时间、肺结构改变、APACHE Ⅱ 评分、使用多种抗生素、糖尿病、气管切开、留置胃管、侵入性操作、昏迷两组患者差异有统计学意义(P<0.05)；而在年龄、性别、是否使用抑酸剂两组患者差异无统计学意义(P>0.05，表2)。从表2中我们可以看出，在与VAP有关的因素中，首先是机械通气的时间，其次侵入性操作。

表2 VAP与非VAP组感染危险因素的logistic回归单因素分析
Tab.2 Univariate logistic regression analysis of the risk factors for VAP

Variable		VAP Patients	Non-VAP patients	B	S.E	χ^2	*P*	OR	95% CI
Tuberculosis	Yes	33	42	1.774	0.442	16.070	0.000	5.893	2.476-14.027
	No	8	60						
Duration of mechanical ventilation	<5 d	1	27	4.711	1.037	20.634	0.000	111.111	14.557-848.114
	>5 d	40	75						
APCHEII	<15	8	47	1.260	0.441	8.150	0.004	3.525	1.484-8.372
	≥15	33	55						
Use of multiple antibiotics	Yes	29	23	2.116	0.417	25.748	0.000	8.301	3.665-18.799
	No	12	79						
Lung structure change	Yes	36	32	2.757	0.523	27.808	0.000	15.750	5.653-43.882
	No	5	70						
Diabetes	Yes	23	6	3.018	0.525	32.981	0.000	20.444	7.300-57.260
	No	18	96						
Tracheal incision	Yes	16	8	2.018	0.488	17.093	0.000	7.520	2.890-19.570
	No	25	94						
Indwelling gastric tube	Yes	16	8	2.214	1.044	4.500	0.034	9.157	1.184-70.841
	No	25	94						
Invasive procedures	Yes	40	67	3.040	1.034	8.647	0.003	20.896	2.755-158.462
	No	1	35						
Age (year)	<60	2	11	-.015	0.011	2.006	0.157	.985	0.965-1.006
	≥60	39	91						
Gender	Male	31	78	-.047	0.432	.012	0.913	.954	0.409-2.225
	Female	10	24						
Coma	Yes	22	13	2.070	0.432	23.013	0.000	7.927	3.402-18.470
	No	19	89						
Acid inhibitor	Yes	19	47	0.011	0.371	0.001	0.977	1.011	0.489-2.091
	No	22	55						

2.3 多因素Logistic回归分析

我们对单因素分析中有统计学意义的9项因素进行了多因素Logistic回归分析，以VAP的发病与否为应变量，以9项有意义因素为自变量。研究发现：肺结核、机械通气时间、APACHEⅡ评分、侵入性操作、使用多种抗生素是VAP发生的独立危险因素（表3）。

表3 影响VAP的logistic回归多因素分析
Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of VAP

Variable	B	S.E	χ^2	*P*	OR	95% CI
Tuberculosis	1.513	0.656	8.612	0.000	1.670	1.462-6.039
Duration of mechanical ventilation	3.866	1.065	13.172	0.000	47.760	15.920-85.317
APCHEII	1.395	0.627	9.397	0.000	1.485	1.334-5.078
invasive procedures	1.523	0.680	5.025	0.025	4.587	1.211-17.374
Use of multiple antibiotics	1.161	0.558	4.334	0.037	3.195	1.070-9.535
Constant	-9.040	1.779	25.808	0.000	0.000	

2.4 回归预测模型

根据多因素分析结果，筛选出肺结核（X1）、机械通气的时间（X2）、APACHEⅡ评分（X3）、侵入性操作（X4）和使用多种抗生素（X5）等5个因素建立回归预测模型为：LogistieP=-9.040＋1.513X1＋3.866X2＋1.395X3＋1.523X4+1.161X5。

2.5 VAP患者与非VAP患者机械通气时间、住院时间比较

143例研究对象中，比较VAP与非VAP患者的通气时间及住院时间，其中非VAP患者机械通气时间为11.56±7.23 d，其住院时间为14.23±6.68 d；VAP患者机械通气时间为23.49±6.53 d，其住院时间为25.28±9.17 d，结果显示：比较两组患者中机械通气时间（t=13.621，P=0.000），住院时间比较（t=15.349，P=0.000），差别均有统计学意义。

3 讨论

VAP是机械通气常见且严重的并发症之一，特别是对于肺结核患者由于其肺部结核杆菌感染，肺功能可能有一定的受损，人工气道的建立及机械通气的应用，使呼吸系统自身的天然防御功能遭到破坏，从而使病原菌更易进入下呼吸道，易发生VAP的感染[12]。因此对于结核患者VAP感染的危险因素的研究在临床中尤为重要。

本研究分析结核专科医院ICU患者VAP的发生和死亡情况显示，143例ICU患者中有41例患者发生VAP的感染，发生率为28.67%。有36例患者死亡，死亡率为25.17%。与国内外研究结果相似。本研究显示结核感染VAP的患者发病率高，但死亡率低于非结核患者。比较结核与非结核两组患者间的VAP发病率和死亡率差异具有统计学意义。也进一步提示结核专科医院的ICU，结核患者VAP感染的发生率和死亡率情况更加严重。

VAP感染的发生与多种因素有关，包括诱因、患者本身的因素及医源性的因素。本研究进一步分析VAP发生的危险因素，单因素分析结果显示，在肺结核、机械通气时间、肺结构改变、APACHE Ⅱ评分、使用多种抗生素、血糖、气管切开、留置胃管、侵入性操作、昏迷与发生呼吸机相关性肺炎的感染存在相关性；多因素分析结果显示，肺结核、机械通气时间、APACHE Ⅱ评分、侵入性操作、使用多种抗生素是VAP感染发生的独立危险因素。这与国内相关研究[13-14]结果大致相似，但是本研究显示肺结核是VAP感染的独立危险因素，这在国内外研究中尚未见具体报道。

老年患者较年轻患者而言，全身各脏器不同程度发生退行性变化，咳痰能力较差，免疫功能下降，创伤后机体恢复较慢，通气时间延长，且合并有多种慢性肺部疾病史，易发生VAP。本文研究的人群>60岁以上的患者130例，占研究人数90.9%，研究人群集中均属于年龄偏高的范围，并且样本资料不大，导致本文研究人群出现的危险因素分析与国内外相关资料不符的现象。

机械通气的重症患者有发生应激性溃疡的风险，需使用抑酸药物，中和胃酸，但是胃酸减少可导致胃部定植菌增多，增加VAP的发生风险。国外相关资料[15-16]研究显示抑酸药物与VAP发生的相关性意见不一。本文研究显示抑酸药物与VAP的发生无相关性。因此，应权衡应激性溃疡与VAP发生的风险，合理选用抑酸药物。

APACHE Ⅱ评分是对患者的年龄、急性病理生理改变及慢性健康状况进行的综合评分，评分大于15分的患者多为病情危重，患者机体免疫状态较差，常伴有意识障碍，VAP感染的发生率较高。本研究结果显示，本文中APACHE Ⅱ评分无论是在单因素还是多因素分析中均具有较高的危险度，从而可以看出患者病情越重，评分越高，发生VAP感染的机会越高。

大量使用多种抗菌药物虽然杀灭了机体的敏感菌株，但是导致菌群失调及肠道病原菌移位，增加了多种病原菌混合感染及真菌二重感染的机率，这些均可容易诱发VAP的感染。在本文研究无论是单因素还是多因素分析中，抗生素的合用（2种以上）均具有较高危险度。因此抗生素的应用既要避免初期经验性治疗覆盖面不足，又要避免广谱抗生素长期应用导致的二重感染。

本文研究结果显示肺结核患者是VAP发生的高危因素。这也是结核专科医院与综合医院ICU的区别。可能跟结核病患者的以下几个特点有关：(1)结核病患者因肺部存在感染，肺功能可能存在一定受损，常伴有营养及免疫状况差，机体容易被细菌侵入；(2)很多结核病患者本身就存在肺部结构的改变，由于其经常发生呼吸道的反复感染，导致患者呼吸道纤毛运动功能及巨噬细胞吞噬功能的降低，增加了感染的发生率；(3)结核病重症患者的年龄偏大，长期服用抗结核药物，而抗结核药物具有一定抗菌作用，容易导致菌群的失调，增加VAP感染的机率。

国外相关VAP指南[17]及大量研究资料显示，机械通气时间是VAP感染的独立高危因素。其原因为：随着机械通气时间的延长，细菌容易在呼吸机管道定植及管壁表面粘附增殖，形成细菌生物被膜。细菌生物被膜中的细菌间歇性向气管内释放，成为肺部细菌再定植或感染病原体的重要来源[18]。故严格掌握机械通气的适应症，尽快缩短机械通气时间，可有效降低VAP的发病率。本研究显示机械通气的时间是相对危险因素最大的因素，在多因素分析中是VAP感染的独立危险因素。

侵入性操作不仅直接对局部的皮肤黏膜的完整性进行破坏，还会将外界病原菌带入组织器官深部，为病原菌的入侵提供了条件；而且患者自身免疫力明显下降，成为感染高危人群。因此在相关研究[19]中显示侵入性操作为VAP感染的高位因素，这与本研究相符。

本研究显示：VAP患者与非VAP患者之间机械通气时间和住院时间差异有统计学意义。这与相关研究

结果[20]显示相同。VAP可大大增加患者机械通气的时间及住院时间,增加患者住院费用,死亡率也明显增加。

综上所述,VAP在结核专科医院ICU内存在较高的发病率和死亡率。本研究发现肺结核、机械通气时间、APACHEⅡ评分、侵入性操作、使用多种抗生素是目前结核专科医院的VAP感染独立发病因素。因此我们根据其高危因素可以制定一些基本的防护措施。本研究建立了Logistic回归预测模型,能较为准确地预测VAP发生的概率,结合临床症状能快速做出诊断,为临床诊断VAP提供新的理论依据。

参考文献:

[1] World Health Organization[R]. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2013.

[2] 我国结核病年发病130万位居全球第二[J]. 社区医学杂志, 2011, 10(7): 39-41.

[3] 唐神结, 肖和平. 新世纪我国结核病的新特点及防治策略[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(6): 403-5.

[4] Scholte JB, Van Dessel HA, Linssen CF, et al. Endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid analysis: interchangeable diagnostic modalities in suspected Ventilator-Associated pneumonia[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(10): 3597-604.

[5] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(8): 665-71.

[6] Klompas M. Eight initiatives that misleadingly lower ventilator-associated pneumonia rates[J]. Am J Infect Control, 2012, 40(5): 408-10.

[7] Novosel TJ, Hodge LA, Weireter LJ, et al. Ventilator-Associated pneumonia: depends on Your definition[J]. Am Surg, 2012, 78(8): 851-4.

[8] Mehta Y, Jaggi N, Rosenthal VD, et al. Effectiveness of a multidimensional approach for prevention of ventilator-associated pneumonia in 21 adult intensive-care units from 10 cities in India: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)[J]. Epidemiol Infect, 2013, 141(12): 2483-91.

[9] Rello J, Afonso E, Lisboa T, et al. FADO project investigators.a care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(8): 363-9.

[10] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎预防, 诊断和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 11-5.

[11] 蔡柏蔷, 李龙芸. 协和呼吸病学, 52[M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 524-43.

[12] 陈 凯, 崔领三. 呼吸机相关性肺炎相关因素分析[J]. 中国社区医师, 2012, 17(14): 54-6.

[13] 陈裕洁, 黄 丽, 林育平. 呼吸机相关性肺炎危险因素分析[J]. 吉林医学, 2013, 34(6): 1053-4.

[14] 张译文, 胡必杰, 高晓东, 等. 综合干预措施对呼吸机相关性肺炎发病率的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12): 1688-9, 1697.

[15] Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptorantagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2010, 14(5): 194-194.

[16] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia[J]. JAMA, 2009, 301(20): 2120-8.

[17] Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units[J]. Critical Care, 2011, 15(3): 1186-96.

[18] Ledgerwood LG, Salgado MD, Black H, et al. Tracheotomy tubes with suction above the cuff reduce the rate of Ventilator-Associated pneumonia in intensive care unit patients[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2013, 122(1): 3-8.

[19] 莫柳军, 黄家宙. 重症监护病房呼吸机相关性肺炎的相关危险因素分析[J]. 吉林医学, 2010, 31(22): 3666-7.

[20] 余国亮, 陈彩花, 徐春丽, 等. ICU呼吸机相关性肺炎目标性监测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(23): 4941-3.

(编辑:孙昌朋)